Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 8 del 12 gennaio 1966

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Mercoledì, 12 gennaio 1966 — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE DELLE LEGGI E DECRETI - TELEFONO 650-139
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA GIUSEPPE VERDI, 10, ROMA - CENTRALINO 8508

LEGGE 29 ottobre 1965, n. **1474**.

Ratifica ed esecuzione dell'Accordo europeo relativo allo scambio dei reattivi per la determinazione dei gruppi sanguigni, con Protocollo ed Annessi, firmato a Strasburgo il 14 maggio 1962.

LEGGI E DECRETI

LEGGE 29 ottobre 1965, n. **1474.**

Ratifica ed esecuzione dell'Accordo europeo relativo allo scambio dei reattivi per la determinazione dei gruppi sanguigni, con Protocollo ed Annessi, firmato a Strasburgo il 14 maggio 1962.

La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica hanno approvato;

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

PROMULGA

la seguente legge:

Art. 1.

Il Presidente della Repubblica è autorizzato a ratificare l'Accordo europeo relativo allo scambio dei reattivi per la determinazione dei gruppi sanguigni, con Protocollo ed Annessi, firmato a Strasburgo il 14 maggio 1962.

Art. 2.

Piena ed intera esecuzione è data all'Accordo di cui all'articolo precedente con Protocollo ed Annessi, a decorrere dalla sua entrata in vigore in conformità all'articolo 8 dell'Accordo stesso.

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserta nella Raccolta ufficiale delle leggi e dei decreti della Repubblica Italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 29 ottobre 1965

SARAGAT

MORO — FANFANI — TREMELLONI — MATTARELLA — MARIOTTI — PIERACCINI

Visto, *il Guardasigilli:* REALE

European Agreement on the exchanges of blood-grouping reagents

The signatory Governments of the member States of the Council of Europe,

Considering that blood-grouping reagents are not available in unlimited quantities;

Considering that it is most desirable that member countries, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these blood-grouping reagents, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such blood-grouping reagents are subject to rules laid down jointly by the member countries and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

For the purposes of this Agreement, the expression « blood-grouping reagents » refers to reagents of human, animal and plant and other origin, used for blood-grouping and for the detection of blood incompatibilities.

Any Contracting Party may, by a declaration addressed to the Secretary-General of the Council of Europe, when signing this Agreement or depositing its instrument of ratification or approval, or accession, limit the application of this Agreement to blood-grouping reagents of human origin. This declaration may be withdrawn at any time, by notification addressed to the Secretary-General of the Council of Europe.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make blood-grouping reagents available to other Parties who are in urgent need of them and to charge only those costs of collection, processing and carriage of such substances and the cost (if any) of their purchase.

Article 3

Blood-grouping reagents shall be made available to the other Contracting Parties subject to the condition that no profit is made on them, that they shall be used solely for medical purposes and shall be delivered only to bodies designated by the Governments concerned.

Article 4

The Contracting Parties shall certify that the provisions as laid down in the Protocol to this Agreement have been observed.

They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

Les Gouvernements signataires des Etats membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les réactifs pour la détermination des groupes sanguins ne sont disponibles qu'en quantité limitée;

Estimant qu'il est hautement souhaitable que, dans un esprit de solidarité européenne, les pays membres se prêtent une assistance mutuelle en vue de la fourniture de ces réactif pour la détermination des groupes sanguins, si la nécessité s'en fait sentir;

Considérant que cette assistance mutuelle n'est possible que si les propriétés et l'emploi de ces réactifs pour la détermination des groupes sanguins sont soumis à des règles établies en commun par les pays membres et si l'importation de ces réactifs bénéficie des facilités et exemptions nécessaires,

Sont convenus de ce qui suit:

Article 1er

Aux fins d'application du présent Accord, les termes « réactifs pour la détermination des groupes sanguins » désignent tous réactifs pour la détermination des groupes sanguins et la détection des incompatibilités sanguines d'origine humaine, animale, vegétale ou autre.

Toute Partie Contractante pourra, au moment de la signature du présent Accord ou du dépôt de son instrument de ratification ou d'approbation ou d'adhésion, par déclaration adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, limiter l'application du présent Accord aux réactifs pour la détermination des groupes sanguins d'origine humaine. Cette déclaration pourra être retirée, à tout moment, par notification adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 2

Les Parties Contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les réactifs pour la détermination des groupes sanguins à la disposition des autres Parties qui en ont un besoin urgent, sans autre rémunération que celle nécessaire au remboursement des frais de collecte, de préparation et de transport de ces substances ainsi que, s'il y a lieu, des frais d'achat de celles-ci.

Article 3

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins sont mis à la disposition des autres Parties Contractantes sous les conditions qu'ils ne donneront lieu à aucun bénéfice, qu'ils seront utilisés uniquement à des fins médicales et qu'ils ne seront remis qu'à des organismes désignés par les gouvernements intéressés.

Article 4

Les Parties Contractantes garantissent le respect des dispositions telles qu'elles sont définies dans le Protocole au présent Accord.

Elles se conformeront en outre aux règles auxquelles elles ont adhéré en matière de standardisation internationale dans ce domaine.

All consignments of blood-grouping reagents shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in the Annex to the Protocol.

The Protocol and its Annex constitute and administrative arrangement and may be amended or supplemented by the Governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the blood-grouping reagents placed at their disposal by the other Parties.

They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary-General of the Council of Europe, a list of the bodies empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement.

They shall also forward a list of bodies empowered to distribute imported blood-grouping reagents. Wherever possible these bodies should be the same as those referred to in Article 6 of the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

Article 7

The present Agreement shall be open to the signature of Members of the Council of Europe, who may become Parties to it either by:

(*a*) signature without reservation in respect of ratification or approval, or

(*b*) signature with reservation in respect of ratification or approval, followed by ratification or approval.

Instruments of ratification or approval shall be deposited with the Secretary-General of the Council of Europe.

Article 8

The present Agreement shall enter into force one month after the date on which three Members of the Council shall, in accordance with Article 7, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or shall have ratified or approved it.

In the case of any Member of the Council who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or who shall ratify or approve it, the Agreement shall enter into force one month after the date of such signature or the date of deposit of the instrument of ratification or approval.

Article 9

After the entry into force of this Agreement, the Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede to the present

Tout envoi de réactifs pour la détermination des groupes sanguins sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Le certificat sera établi selon le modèle figurant à l'annexe au Protocole.

Le Protocole et son annexe ont le caractère d'un arrangement administratif et pourront être modifiés ou complétés par les gouvernements des Parties au présent Accord.

Article 5

Les Parties Contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les réactifs pour la détermination des groupes sanguins mis à leur disposition par les autres Parties.

Elles prendront également toutes mesures nécessaires pour assurer, par la voie la plus directe, la livraison rapide de ces substances aux destinataires visés à l'article 3 du présent Accord.

Article 6

Les Parties Contractantes se communiqueront, par l'entremise du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, une liste des organismes habilités à établir le certificat prévu à l'article 4 du présent Accord.

Elles communiqueront également une liste des organismes habilités pour la distribution des réactifs pour la détermination des groupes sanguins importés. Ces organismes seront, dans toute la mesure du possible, ceux qui sont visés par l'article 6 de l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

Article 7

Le présent Accord est ouvert à la signature des Membres du Conseil de l'Europe qui peuvent y devenir Parties par:

(*a*) la signature sans réserve de ratification ou d'approbation, ou

(*b*) la signature sous réserve de ratification ou d'approbation suivie de ratification ou d'approbation.

Les instruments de ratification ou d'approbation seront déposés près le Secretaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 8

Le présent Accord entrera en vigueur un mois après la date à laquelle trois Membres du Conseil, conformément aux dispositions de l'article 7, auront signé l'Accord sans réserve de ratification ou d'approbation ou l'auront ratifié ou approuvé.

Pour tout Membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou d'approbation ou le ratifiera ou l'approuvera, l'Accord entrera en vigueur un mois après la date de la signature ou du dépôt de l'instrument de ratification ou d'approbation.

Article 9

Après l'entrée en vigueur du présent Accord, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe pourra inviter tout Etat non membre du Conseil à adhérer au

Agreement. Such accession shall take effect one month after the date of deposit of the instrument of accession with the Secretary-General of the Council of Europe.

Article 10

The Secretary-General of the Council of Europe shall notify Members of the Council and acceding States:

(*a*) of the date of entry into force of this Agreement and of the names of any Members who have signed without reservation in respect of ratification or approval or who have ratified or approved it;

(*b*) of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 9;

(*c*) of any declaration or notification received in accordance with the provisions of Article 1, paragraph 2;

(*d*) of any notification received in accordance with Article 11 and its effective date;

(*e*) of any amendment of the Protocol and of its Annex under Article 4, paragraph 4.

Article 11

The present Agreement shall remain in force indefinitely.

Any Contracting Party may terminate its own application of the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary-General of the Council of Europe.

In witness whereof the undersigned, duly authorised thereto by their respective Governments, have signed the present Agreement.

Done at Strasbourg, this 14th day of May 1962, in English and French, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary-General shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding Governments.

For the Government of the Republic of Austria:

For the Government of the Kingdom of Belgium:
with reservation in respect of ratification or approval

présent Accord. L'adhésion prendra effet un mois après la date du dépôt de l'instrument d'adhésion auprès du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 10

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Membres du Conseil et aux Etats adhérents:

(*a*) la date de l'entrée en vigueur du présent Accord et les noms des Membres l'ayant signé sans réserve de ratification ou d'approbation ou l'ayant ratifié ou approuvé;

(*b*) le dépôt de tout instrument d'adhésion effectué en application des dispositions de l'article 9;

(*c*) toute déclaration et notification reçues en application des dispositions du deuxième alinéa de l'article 1er;

(*d*) toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11 et la date à laquelle celle-ci prendra effet;

(*e*) tout amendement apporté au Protocole et à son annexe aux termes du quatrième alinéa de l'article 4.

Article 11

Le présent Accord demeurera en vigueur sans limitation de durée.

Toute Partie Contractante pourra mettre fin, en ce qui la concerne, à l'application du présent Accord en donnant un préavis d'un an à cet effet au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet par leurs Gouvernements respectifs, ont signé le présent Accord.

Fait à Strasbourg, le 14 mai 1962, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Gouvernements signataires et adhérents.

Pour le Gouvernement de la République d'Autriche:

Pour le Gouvernement du Royaume de Belgique:
sous réserve de ratification ou d'approbation

P. H. SPAAK

For the Government of the Republic of Cyprus:

For the Government of the Kingdom of Denmark:

For the Government of the French Republic:

At the time of signature, the Government of the French Republic hereby declares, in pursuance of Article 1, that the application of this Agreement shall be limited to blood-grouping reagents of human origin.

with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement de la République de Chypre:

Pour le Gouvernement du Royaume de Danemark:

Pour le Gouvernement de la République française:

Au moment de la signature, le Gouvernement de la République française déclare, conformément à l'article 1er, limiter l'application de l'Accord aux réactifs pour la détermination des groupes sanguins d'origine humaine.

sous réserve de ratification ou d'approbation

G. GORSE

For the Government
of the Federal Republic of Germany:
with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement
de la République Fédérale d'Allemagne:
sous réserve de ratification ou d'approbation

For the Government of the Kingdom of Greece:
with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement du Royaume de Grèce:
sous réserve de ratification ou d'approbation

N. CAMBALOURIS

For the Government of the Icelandic Republic:

Pour le Gouvernement de la République islandaise:

For the Government of Ireland:

Pour le Gouvernement d'Irlande:

For the Government of the Italian Republic:
with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement de la République italienne:
sous réserve de ratification ou d'approbation

Attilio PICCIONI

For the Government of the
Grand Duchy of Luxembourg:
with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement du
Grand Duché de Luxembourg:
sous réserve de ratification ou d'approbation

Pierre WURTH

For the Government
of the Kingdom of the Netherlands:

Pour le Gouvernement
du Royaume des Pays-Bas:

For the Government of the Kingdom of Norway:

Pour le Gouvernement du Royaume de Norvège:

Einar LÖCHEN

For the Government of the Kingdom of Sweden:

Pour le Gouvernement du Royaume de Suède:

Gunnar LANGE

For the Government of the Turkish Republic:
with reservation in respect of ratification or approval

Pour le Gouvernement de la République turque:
sous réserve de ratification ou d'approbation

Zeki KUNERALP

For the Government
of the United Kingdom of Great Britain
and Northern Ireland:

Pour le Gouvernement
du Royaume-Uni de Grande Bretagne
et d'Irlande du Nord:

Protocol to the Agreement

GENERAL PROVISIONS

1. *Specificity*

A blood-grouping reagent must agglutinate all blood samples tested which contain the agglutinogen homologous to the antibody or other agglutinating substance mentioned on the label.

When a reagent is used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any of the following factors or phenomena:

(*a*) haemolytic properties;

(*b*) antibodies or other agglutinating substances besides those mentioned on the label;

(*c*) bacterial products liable to cause false positive or false negative reactions;

(*d*) pseudo-agglutination through the formation of rouleaux;

(*e*) prozone phenomena

Protocole à l'Accord

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

1. *Specificité*

Un réactif pour la détermination des groupes sanguins doit agglutiner tous les échantillons de sang examinés qui contiennent l'agglutinogène homologue de l'anticorps ou des autres substances agglutinantes mentionnées sur l'étiquette.

Lorsqu'un réactif est utilisé selon la technique recommandée par le producteur, aucun des facteurs ou des phénomènes suivants ne doit se manifester:

(*a*) propriétés hémolytiques;

(*b*) anticorps ou substances agglutinantes autres que ceux mentionnés sur l'étiquette;

(*c*) produits bactériens susceptibles d'occasionner des fausses positives ou négative;

(*d*) pseudo-agglutination par formation de rouleaux;

(*e*) phénomène de prozone.

2. *Potency*

Titre is measured by making successive two-fold dilutions of the reagent under study in an appropriate medium. To each dilution is added an equal volume of red corpuscles in suspension. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which microscopically visible agglutination occurs, the dilution being calculated with the inclusion of the volume of the corpuscular suspension in the total volume.

In the case of Anti-A, Anti-B and other reagents intended for use on slides, avidity is expressed by means of the time required for agglutination on a slide.

3. *International Standards and International Units*

International Standards have been established by the World Health Organisation for Anti-A and Anti-B blood-grouping reagents and are in process of being established for blood-grouping reagents of other specificities. An International Standard preparation contains, by definition, a certain number of International Units per mg or ml and this definition is independent of the titres observed against particular red corpuscle preparations [1].

4. *Stability and expiry date*

Each reagent, when kept under the conditions of storage recommended by the manufacturer, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid form as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

1. The potency of blood-grouping reagents of most specificities is expressed as the agglutination titre observed, in a dilution series, against a suspension of red cells. The titre indicates the dilution of reagent in the last mixture of the series which shows agglutination, microscopically visible.

The potency of blood-grouping reagents for which International Standard preparations exist (at present Anti-A and Anti-B) can be expressed in *International Units** on the basis of the titration of the unknown reagent in comparison with the International Standard, or a national sub-Standard.

The International Standard preparations of blood grouping sera are dispensed in ampoules containing dried human serum. When reconstituted to the volume of 1 ml, the serum contains *by definition* 256 International Units per ml. They can be obtained free of charge, from the International Laboratory for Biological Standards of WHO, Statens Seruminstitut, Copenhagen.

The fellowing table shows an example of a comparative titration of the International Standard Anti-A Serum (S) and an "unknown" Anti-A reagent (U) against A_1 red corpuscles and A_2B red corpuscles.

	Serum S	Reagent U	Serum S	Reagent U
A_1 corpuscles	1 : 512	1 : 128	256	64
A_2B corpuscles	1 : 32	1 : 16	256	128
	titres (observed)	titres (observed)	Units (by definition)	Units (by comparison)

* See *Bull.* Wld. Hlth. Org. 1954, 10, 937, 941
See *Bull.* Wld. Hlth. Org. 1950, 3, 301

2. *Puissance*

Le titre est mesuré en faisant des dilutions par dédoublements successifs du réactif à étudier dans un milieu approprié. A chaque dilution est ajouté un volume égal d'une suspension de globules rouges. Le titre est la reciproque du chiffre représentant la plus forte dilution dans laquelle on peut observer une agglutination microscopiquement visible, la dilution étant calculée en incluant dans le volume total le volume de la suspension globulaire.

Dans le cas de l'anti-A, de l'anti-B et des autres réactifs destinés à être utilisés sur lames, l'avidité est exprimée au moyen du temps nécessaire à l'agglutination sur lame.

3. *Etalons internationaux et Unités internationales*

Des étalons internationaux ont été établis par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les réactifs pour groupage sanguin anti-A et anti-B et sont à l'étude pour les réactifs pour groupage sanguin d'autres spécificités. Une préparation étalon internationale contient, par définition, un certain nombre d'Unités internationales par mg ou ml et cette définition est indépendante des titres observés sur des globules rouges particuliers [1].

4. *Stabilité et date d'expiration*

Stocké dans les conditions recommandées par le fabricant chaque réactif devrait conserver les qualités requises pendant au moins un an.

Pour les réactifs à l'état liquide, la date d'expiration indiquée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date du dernier contrôle d'activité satisfaisant. La date d'expiration peut être prorogée par périodes d'une année à la suite de nouveaux contrôles.

1. La puissance des réactifs pour groupage sanguin de la plupart des spécificités est exprimée par le titre d'agglutination observé, dans une série de dilutions, sur une suspension de globules rouges. Le titre indique la dilution du réactif utilisé dans le dernier mélange ayant donné lieu à agglutination (visible au microscope).

La puissance des réactifs pour groupage sanguin, pour lesquels il existe des étalons internationaux (anti-A et anti-B, à l'heure actuelle), peut être exprimée en *Unités Internationales** sur la base d'un titrage du réactif inconnu comparé à la préparation étalon internationale ou à un sous-étalon national.

Les étalons internationaux de sérums pour groupage sanguin sont distribués en ampoules contenant du sérum humain desséché. Ramené au volume de 1 ml, le sérum contient *par définition* 256 U.I. par ml. Elles sont fournies gratuitement par le Laboratoire International des étalons biologiques de l'O.M.S., Statens Serum-institut, Copenhague.

Le tableau suivant montre un exemple de titrage comparatif de sérum étalon international anti-A (S) et d'un réactif anti-A « inconnu » (U) avec des globules rouges A_1 et des globules rouges A_2B.

	sérum S	réactif U	sérum S	réactif U
globules A_1	1 : 512	1 : 128	256	64
globules A_2B	1 : 32	1 : 16	256	128
	titres (observés)	titres (observés)	Unités (selon définition)	Unités (selon comparaison)

* Voir *Bull.* Wld. Hlth. Org. (O.M.S.) 1954, 10, 937, 941
Voir *Bull.* Wld. Hlth. Org. (O.M.S.) 1950, 3, 301

The expiry date of reagents in the dried form as given on the label, shall be in accordance with evidence obtained from experiments on stability and shall be approved by the national control authorities.

5. *Preservation*

Blood-grouping reagents may be preserved in the liquid or dried state. Dried reagents shall be kept in an atmosphere of an inert gas or *in vacuo*, in the glass container in which they were dried and which shall be closed so as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0,5 per cent of its weight when tested by further drying over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours.

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the competent national authority may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent (or to any solvent issued with dried reagents), provided that, in the presence of the added substance, the reagent still fulfils the requirements for specificity and potency.

Blood-grouping sera of human origin must contain at least 2,5 mg of protein nitrogen per ml of liquid or reconstituted serum.

Reagents whether in the liquid state or after reconstitution, should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

6. *Coloration*

Blood-grouping reagents for international exchanges should preferably not be artificially coloured at least until an international agreement is reached on a uniform system. Any added colouring matter must not affect the agglutinating properties.

7. *Dispensing and volume*

Blood-grouping reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles. The volume in one container shall be such that the contents can if necessary be used for the performance of the appropriate tests for potency described in this protocol.

8. *Records and samples*

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of blood-grouping reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

9. *Classification of reagents*

Reagents used for blood-grouping may contain substances of human, animal, vegetable (or mineral) origin, of which some constitute the active principle and others are adjuvants for enhancing the activity or maintaining the stability of the reagent.

En ce qui concerne les réactifs à l'état desséché, la date de péremption indiquée sur l'étiquette dépendra du résultat des épreuves de stabilité et devra être approuvée par les autorités nationales de contrôle.

5. *Conservation*

Les réactifs pour groupage sanguin peuvent être conservés à l'état liquide ou desséché. Les réactifs desséchés doivent être placés dans une atmosphère de gaz inerte ou *sous vide* dans un récipient de verre obturé de telle façon que l'humidité soit exclue. Un réactif desséché ne doit pas perdre plus de 0,5 % de son poids lorsqu'il est testé par une dessication secondaire en présence d'anhydride phosphorique à une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures.

Les réactifs doivent être préparés avec des précautions d'asepsie et n'être pas contaminés par des bactéries. Pour éviter la prolifération de bactéries, l'autorité nationale compétente peut décider qu'il convient d'ajouter au réactif (ou à tout solvant fourni avec les réactifs desséchés) un antiseptique (et) (ou) un antibiotique, sous réserve que, en présence de la substance ajoutée, le réactif réponde toujours aux normes de spécificité et de puissance.

Les sérums d'origine humaine pour groupage sanguin doivent contenir au moins 2,5 mg d'azote protéinique par ml de sérum liquide ou reconstitué.

Les réactifs, soit à l'état liquide, soit après reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni sédiment, ni gel, ni particules visibles.

6. *Coloration*

Il est préférable que les réactifs pour groupage sanguin destinés à un échange international ne soient pas artificiellement colorés, du moins jusqu'à ce qu'un accord international admette un système uniforme. Toute substance colorante ajoutée doit être sans effet sur les propriétés agglutinantes.

7. *Distribution et quantité*

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins doivent être distribués de telle manière et en telles quantités que le réactif contenu dans un récipient suffise pour l'exécution de test avec globules témoins positifs et négatifs, en plus des tests avec les globules inconnus. La quantité contenue dans chaque récipient doit être telle que, le cas échéant, on puisse procéder aux tests de puissance décrits dans le présent Protocole.

8. *Registres et échantillons*

Le laboratoire producteur devra inscrire sur ses registres toutes les étapes de la production et du contrôle des réactifs pour groupage sanguin. Des échantillons adéquats de tous les réactifs distribués doivent être conservés par le laboratoire jusqu'à ce qu'il soit vraisemblable que le lot n'est plus en usage.

9. *Classification des réactifs*

Les réactifs utilisables pour la détermination des groupes sanguins peuvent renfermer des substances d'origine humaine, animale, végétale (ou minérale). Les unes constituant le principe actif, les autres les adjuvants nécessaires pour un renforcement de leur activité ou le maintien de leur stabilité.

For technical reasons these reagents have been divided into three categories according to the origin of their active principle. This does not mean that reagents of human origin contain *exclusively* substances of human origin or that animal or vegetable reagents *cannot* contain substances of human origin.

10. *Labels, leaflets and certificates*

A label printed in English and French in black on white paper shall be affixed to each final container and shall contain the following information:

1. Name and address of producer
2. Name of the reagents as it appears in the heading of the relevant specification
3. Name and amount of antiseptic and/or antibiotic if present or indication of absence
4. The volume or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
5. Expiry date
6. Batch number.

Moreover, this label or the label of the carton enclosing several final containers, or the leaflet accompanying the containers, shall contain the following information:

1. Full name and address of producer
2. Name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification
3. The volume, or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
4. Date of last potency test
5. Expiry date (if any)
6. Batch number
7. Adequate description of the method of use recommended by the producer
8. Conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening
9. Exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any
10. Statement whether product contains or does not contain material of human origin.

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annex to the present Protocol. Examples of labels and leaflets are attached to the present Protocol.

Pour des raisons techniques ces réactifs ont été groupés en trois chapitres selon l'origine de leur constituant actif. Cela ne signifie pas que les réactifs d'origine humaine contiennent *exclusivement* des produits d'origine humaine ou que les réactifs animaux ou végétaux *ne puissent pas contenir* des substances d'origine humaine.

10. *Etiquetage, notice et certificat*

Une étiquette en anglais et en français, imprimée en noir sur blanc, sera fixée sur chaque récipient définitif et portera les indications suivantes:

1. Nom et adresse de l'établissement producteur
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes
3. Nom et quantité de l'antiseptique (et) (ou) de l'antibiotique. - le cas échéant - ou indication de son absence
4. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution
5. Date de péremption
6. Numéro du lot.

De plus, cette étiquette ou l'étiquette du colis renfermant plusieurs récipients définitifs, ou la notice accompagnant les récipients, potera les indications suivantes:

1. Nom et adresse de l'établissement producteur
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes
3. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution
4. Date du dernier contrôle d'activité
5. Date de péremption (le cas échéant)
6. Numéro du lot
7. Description appropriée du mode d'emploi préconisé par le producteur
8. Conditions de stockage des ampoules non encore ouvertes et précautions à prendre après leur ouverture.
9. Composition exacte, y compris (le cas échéant) l'antiseptique (et) (ou) l'antibiotique
10. Indication de la présence ou de l'absence de tout produit d'origine humaine.

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat, conformément aux dispositions de l'article 4 de l'Accord et de l'annexe au présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont joints au présent Protocole.

Specific provisions

A. BLOOD-GROUPING SERA OF HUMAN ORIGIN

(a) *Blood-grouping sera of human origin for ABO group*

(*i*) Anti-A blood-grouping serum (human)

Anti-A serum is derived from the blood of selected group B persons, who may or may not have been immunised by Group A red corpuscles or group A specific substance. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A agglutinogens, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A_1, A_2,

Dispositions particulières

A. REACTIFS D'ORIGINE HUMAINE POUR DETERMINATION DES GROUPES SANGUINS

(a) *Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin A.B.O.*

(*i*) Sérum anti-A pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-A provient du sang de personnes du groupe B sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les

A_1B and A_2B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A agglutinogens, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A_1, A_2, and A_2B corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of a 5 % to 10 % suspension of A_1, A_2, and A_2B corpuscles, agglutination of each suspension should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(*ii*) Anti-B blood-grouping serum (human)

Anti-B serum is derived from the blood of selected group A persons, who may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substance. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B agglutinogen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B agglutinogen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency or the serum shall be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a 5 % to 10 % suspension of B corpuscles, agglutination should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(*iii*) Anti-A + Anti-B (group O) blood-grouping serum (human)

Anti-A + anti-B (group O) serum is derived from the blood of selected group O persons who may or may not have been immunised by group A and group B red corpuscles or group A and group B specific substances. Anti-A + anti B (group O) serum agglutinates human red corpuscles containing A or B agglutinogens or both, i.e. those of group A including sub-groups A_1 and

sous-groupes A_1, A_2, A_1B et A_2B, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A_1, A_2 et A_2B, parallèlement à la préparation étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou à une préparation équivalente de référence. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales per ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A_1, A_2 et A_2B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-standard internationale, (reconstituée mais non diluée), de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-standard de même avidité.

(*ii*) Sérum anti-B pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-B provient du sang de personnes du groupe A sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-B doit être titré sur une suspension des globules B parallèlement à la préparation-standard internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou à une préparation équivalente de référence. La puissance de sérum ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur une lame, du sérum anti-B avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale, reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(*iii*) Sérum anti-A plus anti-B (groupe O) pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) provient du sang de personnes du groupe O sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges A et B ou par des substances spécifiques des groupes A et B. Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A ou B, ou les agglutinogènes A et B, c'est-à-dire ceux du groupe

A_3, group B and group AB including sub-groups A_1B and A_2B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A or B agglutinogens, i.e. those of group O. It agglutinates human red corpuscles containing the A_x agglutinogen (which are not, in general, agglutinated by anti-A serum derived group B donors).

POTENCY

Titration

An anti-A + anti-B (group O) serum shall be titrated separately against suspensions of A_1, A_2 and A_2B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent standard preparation. It shall also be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent standard preparation.

The potency of the serum shall in every case be not less than 64 International Units per ml.

Anti-A + anti-B (group O) blood-grouping serum used undiluted shall also give readily detectable agglutination of group A_x corpuscles.

Determination of avidity

When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with equal volumes of 5 % to 10 % suspensions of A_1, A_2 and A_2B corpuscles agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same tests are performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity. Wen anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with an equal volume of a 5 % to 10 % suspension of B corpuscles, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or a reference preparation of equivalent avidity. When an anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with an equal volume of a 5 % to 10 % suspension of A_x corpuscles, agglutination shall first appear in not more than 5 minutes at a temperature between 18 % and 25 %.

(b) *Blood-grouping sera of human origin for Rh groups*

Anti-Rh blood-grouping sera, whatever their specificity, may be of either of two varieties differing in the conditions under which they agglutinate homologous corpuscles. Certain sera commonly known as « complete » agglutinate corpuscles in a saline medium. Others, commonly known as « incomplete » agglutinate only in the presence of certain colloids such as bovine albumin or by means of other special techniques. The sera should be used under the conditions specified by the laboratory preparing them.

A, y compris les sous-groupes A_1 et A_2, ceux du groupe B et ceux du groupe AB, y compris les sous-groupes A_1B et A_2B, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A ou B, c'est-à-dire ceux du groupe O. Il agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogènes A_x (qui ne sont pas, généralement, agglutinés per le sérum anti-A provenant du sang de donneurs du groupe B).

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-A plus Anti-B (groupe O) doit être titré séparément sur des suspensions de globules A_1, A_2 et A_2B, parallèlement à la préparation-étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-A reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de réference. Il doit être titré également sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-B reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de référence.

La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) pour groupage sanguin non dilué doit également produire une agglutination aisément discernable des globules du groupe A_x.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe O), avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A_1, A_2 et A_2B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-standard de même avidité. Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe O) avec un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-standard de même avidité. Lorsqu'un sérum anti-A plus anti-B (groupe O) est mélangé, sur une lame, avec un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules A_x, l'agglutination doit apparaître en moins de 5 minutes à une température comprise entre 18° et 25° C.

(b) *Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin Rh*

Les sérums pour groupage sanguin Rh, quelle que soit leur spécificité, peuvent être de deux variétés différant par les conditions dans lesquelles elles agglutinent les globules homologues. Certains sérums, dits « complets », agglutinent les globules en milieu salin. D'autres, dits « incomplets », agglutinent seulement en présence de certain colloïdes tels que l'albumine bovine, ou au moyen d'autres techniques appropriées. Les sérums doivent être utilisés dans les conditions précisées par le laboratoire qui les prépare.

Most « incomplete » sera will also agglutinate homologous red corpuscles suspended in their own serum or plasma on slides.

The following requirements of potency for Rh grouping sera may need to be revised when international standard preparations become available.

(*i*) Anti-D (anti-Rh_o) blood-grouping serum (human)

Anti-D serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the D agglutinogen of the Rh system. It agglutinates suspensions of human red corpuscles containing the D agglutinogen, but not human red corpuscles which do not contain the D agglutinogen.

POTENCY

Titration

« Complete » anti-D sera shall have a titre not less than 32 against CcDee (R_1r) corpuscles in 0.9 % solution of sodium chloride.

« Incomplete » anti-D sera shall have a titre not less than 128 against CcDee (R_1r) corpuscles under the conditions specified by the laboratory preparing them and besides agglutinating all corpuscles containing the D antigen they should, as far as possible, agglutinate all corpuscles containing the D^u antigen.

Determination of avidity

Anti-D sera intended for use on slides should, when mixed on a slide with an equal volume of a 40% to 50% suspension of CcDee (R_1r) corpuscles at approximately 40° C., show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(*ii*) Anti-C (anti-rh') blood-grouping serum (human)

Anti-C serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the C agglutinogen of the Rh system. It agglutinates suspensions of human red corpuscles containing the C agglutinogen, but not human red corpuscles, which do not contain the C agglutinogen. In this connection the C agglutinogen is regarded as including the C^w agglutinogen.

Most diagnostic anti-C sera contain « complete » anti-C together with « incomplete » anti-D. These sera are therefore specific for the C agglutinogen only when the corpuscles under test are suspended in a 0.9% solution of sodium chloride.

POTENCY

Titration

Anti-C sera should have a titre not less than 8 against Ccddee (r'r) corpuscles.

Determination of avidity

Anti-C sera intended for use on slides (and which must not contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a 40% to 50% suspension of Ccddee (r'r) corpuscles, at approxi-

La plupart des sérums « incomplets » agglutinent aussi sur lame les globules rouges homologues en suspension dans leur propre sérum ou plasma.

Les conditions suivantes relatives à la puissance des sérums pour groupage Rh pourront être révisées lorsque les préparation-standard internationales seront disponibles.

(*i*) Sérum anti-D (anti-Rh_o) pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-D provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutinogène D du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutinogène D, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène D.

PUISSANCE:

Titrage

Les sérums anti-D « complets » ne doivent pas avoir un titre inférieur à 32 sur des globules CcDee (R_1r) en suspension en milieu salin (Na Cl à 0,9%).

Les sérums anti-D « incomplets » ne doivent pas avoir un titre inférieur à 128 sur les globules CcDee (R_1r) dans les conditions spécifiées par le laboratoire qui les prépare. En plus de l'agglutination de tous les globules contenant l'antigène D, ils devraient, autant que possible, agglutiner tous les globules contenant l'antigène D^u.

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-D destinés à être utilisés sur lame devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension à 40 % - 50 % de globules CcDee (R_1r) à environ 40° C, produire une agglutination en moins de 30 secondes, et l'agglutination devrait être complète en moins de 120 secondes.

(*ii*) Sérum anti-C (anti-Rh') pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-C provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutinogène C du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutinogène C, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène C. L'agglutinogène C est conçu comme comprenant l'agglutinogène C^w.

La plupart des sérums anti-C à usage diagnostique contiennent un anticorps anti-C « complet » ainsi qu'un anticorps anti-D « incomplet ». Ces sérums ne sont donc spécifiques pour l'agglutinogène C que si les globules rouges à tester sont en suspension dans une solution de Na Cl à 0,9%.

PUISSANCE:

Titrage

Les sérums anti-C ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules Ccddee (r'r).

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-C destinés à être utilisés sur lame (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur une lame à un volume égal d'une suspension à 40% - 50% de globules Ccddee (r'r)

mately 40° C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(*iii*) Anti-E (anti-rh") blood-grouping serum (human)

Anti-E serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the E agglutinogen of the Rh system. It agglutinates suspensions of human red corpuscles containing the E agglutinogen, but not human red corpuscles which do not contain the E agglutinogen.

POTENCY

Titration

Anti-E sera (« complete » or « incomplete ») should have a titre not less than 8 against ccddEe (r"r) corpuscles.

Determination of avidity

Anti-E sera intended for use on slides (and which must not contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a 40 % to 50% suspension of ccddEe (r"r) corpuscles at approximately 40° C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(*iv*) Anti-D + C (Anti-Rh_0rh') blood-grouping serum (human)

Anti-D + E (anti-Rh_0rh") blood-grouping serum (human)

Sera of specificity anti-D + C and of specificity anti-D + E may be obtained directly from the blood of immunised individuals or may be prepared by mixing anti-D with anti-C or anti-E serum. In a given serum both antibodies must be simultaneously active under the conditions of reaction specified by the producer. Each serum must react with all types of red corpuscles which would react with either of the component antibodies, and must fail to react with red corpuscles which contain neither the C nor D agglutinogen. The titres should not be less than those specified for the component antibodies, but in the case of anti-D + C (which is a frequent combination in the serum of immunised persons) it is desiderable that the anti-C titre should not be less than 32. Where a serum is intended for use in slide tests, the times of agglutination for all reacting types of red corpuscles should not be less than those specified for the component antibodies.

B. REAGENTS OF NON-HUMAN ORIGIN

(a) *Sera of animal origin*

(*i*) Anti-A blood-grouping serum (animal)

Anti-A serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group A red corpuscles or group A specific substances. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A agglutinogens, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A_1, A_2, A_1B and A_2B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A agglutinogens, i.e. those of blood groups O and B.

à environ 40°C, produire une agglutination visible avant 30 secondes, l'agglutination devant être complète avant 120 secondes.

(*iii*) Sérum anti-E (Anti-rh") pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-E provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutinogène E du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutinogène E, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène E.

PUISSANCE:

Titrage

Les sérums anti-E (« complets » ou « incomplets ») ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules ccddEe (r"r).

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-E destinés à être utilisés sur lame (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension de 40% - 50% de globules ccddEe (r"r), à environ 40° C, produire une agglutination visible en moins de 30 secondes, l'agglutination devant être complète en moins de 120 secondes.

(*iv*) Sérum anti-D plus C (anti-Rh_0rh') pour groupage sanguin (humain)

Sérum anti-D plus E (Anti-Rh_0rh") pour groupage sanguin (humain)

Des sérums de spécificité anti-D plus C ou anti-D plus E peuvent être obtenus directement du sang de personnes immunisées ou peuvent être préparés en mélangeant un sérum anti-D avec un sérum anti-C ou anti-E. Dans un sérum donné, les deux anticorps doivent être simultanément actifs dans les conditions de réaction spécifiées par le producteur. Chaque sérum doit réagir avec tous les types de globules rouges qui réagiraient avec l'un ou l'autre des anticorps qui les composent, et ne doivent pas réagir avec les globules rouges qui ne possèdent pas l'agglutinogène C ou l'agglutinogène D. Les titres ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour les anticorps qui les composent, mais dans le cas de l'anti-D plus C (combinaison fréquente dans le sérum des personnes immunisées), il est désiderable que le titre de l'anti-C ne soit pas inférieur à 32. Si un sérum est destiné à être utilisé sur lame, les temps d'agglutination pour tous les types de globules rouges réagissant ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour chaque constituant.

B. REACTIFS D'ORIGINE NON HUMAINE

(a) *Sérums d'origine animale*

(*i*) Réactif anti-A pour groupage sanguin (animal)

Le sérum anti-A provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A_1, A_2, A_1B et A_2B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A_1, A_2 and A_2B red corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation [1]. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 international units per ml.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of 5% to 10% suspension of A_1, A_2 and A_2B corpuscles, agglutination of each suspension shall in each case first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(*ii*) Anti-B blood-grouping serum (animal)

Anti-B serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substances. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B agglutinogen, i.e. those of blood groups A and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B agglutinogen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation [1] The potency of the serum shall be not less than 64 international units per ml.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a 5% to 10% suspension of B corpuscles, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(*iii*) Anti-human-globulin serum (animal) [2]

In view of the present state of uncertainty regarding the precise nature of the proteins involved in the antiglobulin reaction and of the diverse components pre-

1. The International Standard preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

2. Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Lancet*, ii, 15.
Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Brit. J. exp. Path.*, 26, 255.

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A_1, A_2 et A_2B, parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation de référence équivalente [1]. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules A_1, A_2 et A_2B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(*ii*) Sérum anti-B pour groupage sanguin (animal

Le sérum anti-B provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-B doit être titré sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou à une préparation équivalente de référence [1]. La puissance du sérum ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du sérum anti-B sur un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(*iii*) Sérum anti-globulines humaines (animal) [2]

Etant donné

— d'une part les incertitudes présentes sur la connaissance exacte de la nature des protéines, intervenant dans la réaction à l'antiglobuline,

1. La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

2. Coombs, R.R.A.; Mourant, A.E. et Race, R.R. (1945); *Lancet*, ii, 15.
Coombs, R.R.A.; Mourant, A.E. et Race, *Brit. J. exp. Path.* 26, 255.

sent in antiglobulin sera of different origins, the specificity of antiglobulin sera can at present only be defined in terms of their reactions with red corpuscles coated with a variety of antibodies.

Definition

Anti-human-globulin serum is derived from the blood of animals immunised by the injection of human serum proteins. Anti-human globulin serum agglutinates all human red corpuscles coated with human globulins, whether actively as the result of an antigen-antibody reaction, or passively following treatment of the red corpuscles with tannic acid. Under the conditions specified by the manufacturer, it does not agglutinate uncoated human red corpuscles to whatever group they may belong.

POTENCY

Titration

An anti-human-globulin serum shall, as supplied, or at the dilution recommended on the label, strongly agglutinate red corpuscles coated with a human incomplete anti-D serum having a titre of 4 (or less) against D-positive corpuscles, when titration is performed by the albumin replacement method. At the same dilution it shall agglutinate K positive human red corpuscles coated with a selected weak anti-K serum.

It shall also, at the same or a different dilution, as specified on the label, agglutinate human red corpuscles coated with an incomplete antibody such as anti-Le^a for the demonstration of which the presence of fresh human serum is needed.

It shall not agglutinate uncoated human red corpuscles at either of these dilutions.

For routine clinical use it is desirable that the coating with all the types of incomplete antibody mentioned above shall be detectable with a single dilution of the anti-human-globulin serum.

(b) *Blood grouping reagents of vegetable origin.*

(*i*) Anti-A blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-A reagent is prepared by extraction from the seeds or other parts of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti A reagent agglutinates human red corpuscles containing A agglutinogens, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A_1, A_2, A_1B and A_2B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A agglutinogens, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A reagent shall be titrated separately against suspensions of A_1, A_2 and A_2B corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation [1].

1. The International Standard preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

— d'autre part la composition très variable des sérums anti-globulines d'origine différente: la spécificité des sérums anti-globulines ne peut être définie à l'heure actuelle que par leur action sur des globules rouges humains revêtus de divers anticorps.

Définition

Le sérum anti-globulines humaines provient du sang d'animaux immunisés par injection de protéines sériques humaines. Le sérum anti-globulines humaines agglutine tous les globules rouges humains revêtus de globulines humaines, qu'elles soient fixées activement par une réaction antigène-anticorps ou passivement à la suite du traitement préalable des globules rouges per l'acide tannique. Employé conformément aux prescriptions du fabbricant, il n'agglutine pas les globules rouges humains non revêtus, quel que soit le groupe sanguin auquel ils appartiennent.

PUISSANCE:

Titrage

Un sérum anti-globulines humaines doit, tel qu'il est livré, ou après dilution selon les indications portées sur l'étiquette, agglutiner fortement les globules rouges revêtus d'un anticorps incomplet anti-D d'origine humaine dont le titre est égal à 4 (ou inférieur) lorsqu'il est recherché avec des globules rouges D positifs par la méthode « albumin replacement ». A la même dilution, il doit agglutiner les globules rouges humains Kell positifs revêtus d'un anticorps anti-Kell faible sélectionné à cette fin.

Il doit aussi, à la même dilution ou à une dilution différente (si cela est spécifié sur l'étiquette), agglutiner les globules rouges revêtus d'anticorps incomplets tel quel l'anti-Le^a, pour la détection duquel la présence de sérum frais humain est nécessaire.

Il ne doit agglutiner, à aucune de ces dilutions, les globules rouges humains non revêtus.

Pour l'usage clinique habituel, il est souhaitable que le revêtement par tous les types d'anticorps incomplets mentionnés ci-dessus soit décelable avec une seule dilution du sérum anti-globulines humaines.

(b) *Réactifs d'origine végétale*

(*i*) Réactif anti-A pour groupage sanguin (végétal)

Le réactif anti-A est extrait des graines ou de toute autre partie d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A_1, A_2, A_1B et A_2B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE:

Titrage

Un réactif anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A_1, A_2 et A_2B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation équivalente de référence .

1. La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

The potency of the reagent shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A reagent is mixed on a slide with an equal volume of a 5% to 10% suspension of A_1, A_2 and A_2B corpuscles, agglutination of each suspension shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(*ii*) Anti-B blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-B reagent is prepared by extraction from the appropriate part of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti-B reagent agglutinates human red corpuscles containing B agglutinogen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B agglutinogen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B reagent shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation [1]. The potency of the reagent shall not be less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

Wen anti-B reagent is mixed on a slide with an equal volume of a 5% to 10% suspension of B corpuscles, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

1. The International Standard preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

La puissance du réactif ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, d'un réactif anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules A_1, A_2 et A_2B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée du sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(*ii*) Réactif anti-B pour groupage sanguin (végétal)

Le réactif anti-B est extrait de la partie adéquate d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE:

Titrage

Un réactif anti-B doit être titré sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B, ou à une préparation équivalente de référence [1]. La puissance du réactif ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du réactif anti-B avec un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée pour le groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

1. La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

ANNEXES TO THE PROTOCOL

ANNEXES AU PROTOCOLE

EXEMPLES D'ETIQUETTE

EXAMPLES OF LABEL

CONSEIL DE L'EUROPE

COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents

(*a*) *sérum liquide* 1. Laboratoire X, Amsterdam 2. Sérum anti-A (humain) 3. N_3Na 0,1 % 4. 5 ml 5. 7 septembre 1965 6. N° 1 2 3 4	(*a*) *fluid serum* 1. ... Laboratory, Amterdam 2. Anti-A serum (human) 3. Sodium Azide 0,1 % 4. 5 ml 5. 7th September, 1965 6. N° 1 2 3 4
(*b*) *sérum desséché* 1. Laboratoire X, Amsterdam 2. Sérum anti-B (animal) 3. Mersalate 0,1 % 4. Reconstituer avec 5 ml d'eau distillée 5. 31 décembre 1968 6. N° 4321	(*b*) *dried serum* 1. ... Laboratory, Amsterdam 2. Anti-B serum (animal) 3. Mersalate 0,1 % 4. To be reconstituted with 5 ml of distilled water 5. 31st December, 1968 6. N° 4321

EXEMPLE DE NOTICE

EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE

COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents

1. Laboratoire central de transfusion sanguine, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Sérum anti-E (anti-rh") (humain)
3. 10 ml
4. Date du dernier contrôle d'activité: 30 mai 1961
5. Date de péremption: 30 mai 1962
6. N° 5432
7. Les globules rouges à examiner doivent être lavés une ou plusieurs fois avec une solution saline de 0,9 %. Une suspension d'environ 3 % est préparée ensuite en mélangeant un volume ou une goutte de culot globulaire avec 30 volumes ou gouttes de solution saline. Avec un peu d'habitude, la concentration d'une suspension peut être évaluée de façon satisfaisante à l'œil nu. Une petite goutte de sérum est déposée dans un tube à hémolyse (6 mm x 30 mm) à l'aide d'une pipette Pasteur. On ajoute ensuite une petite goutte de suspension de globules rouges. (Avec un peu d'habitude, on peut realiser une economie considérable en distribuant le sérum et la suspension globulaire à l'aide de pipettes graduées à 0.01 ml). Le contenu du tube est melangé et.mis à incuber deux heures à 37°C. Le contenu du tube est alors transporté et étalé avec précaution sur une lame de microscope. Si l'agglutination n'est pas clairement visible à l'œil nu, la lame est examinee au microscope pour etablir si l'agglutination s'est produite et déterminer son intensité.
8. Conserver à une température inférieure ou égale a - 20°C. Si le produit n'est pas utilisé le jour même de l'ouverture, ajouter 0,1 ml d'une solution de N_3Na à 10 %.
9. - Sérum humain anti-E (anti-rh"): 5 ml - Albumine bovine à 30 % : 5 ml
10. Ce réactif contient une substance d'origine humaine.

1. Central Blood Transfusion Laboratory, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Anti E (anti-rh") serum (human)
3. 10 ml
4. Date of last potency test : 30th May 1961
5. Expiry Date, 30th May 1962
6. N° 5432
7. The red corpuscles to be tested are washed one or more times with 0.9 % saline. An approximately 3 % suspension is prepared by mixing one volume or drop packed red corpuscles with 30 volumes or drops of saline. With practice the strength of a suspension can be judged adequately by inspection.
   A small drop of serum is delivered into a precipitin tube (6 mm x 30 mm) from a Pasteur pipette, and a similar drop of red corpuscle suspension is added. (With practice considerable economy can be achieved by delivering the serum and corpuscle suspension from pipettes marked at a volume of 0.01 ml). The contents of the tube are mixed and incubated at 37°C for two hours. The contents of the tube are then cautiously transferred to a microscope slide and gently spread upon it. Unless agglutination is unmistakable to be unaided eye the slide is examined for the presence and degree of agglutination under the microscope.
8. Store at - 20°C or below. If to be used after day of opening, add 0.1 ml of a 10 % solution of sodium azide.
9. Human anti-E (anti-rh") serum : 5 ml, 30 % solution of bovine albumin : 5 ml
10. This product contains material of human origin.

ANNEXE AU PROTOCOLE
ANNEX TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents

Certificat
(*article* 4)

Certificate

A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI

NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

19

(lieu) (date)
(*place*)

Nombre de colis
Number of packages

Désignation
Marked

N° des lots
Batch No.

Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge . . . .
The undersigned certifies that the shipment specified in the margin . . .

préparé sous la responsabilité de . . . . . .
prepared under the responsibility of . . .

organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu) . .
one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in conformity with the specifications of the Protocol to the Agreement and can be delivered immediately to the consignee (name and place) . . . . . .

(cachet) (signature) (titre)
(*stamp*) (*signature*) (*title*)

Visto, d'ordine del Presidente della Repubblica
Il Ministro per gli affari esteri
FANFANI

UMBERTO PETTINARI, *direttore*

(5151002) Roma - Istituto Poligrafico dello Stato - G. C.

PREZZO L. 250